DOI: 10.17117/na.2016.12.02.228

<http://ucom.ru/doc/na.2016.12.02.228.pdf>

Поступила (Received): 29.12.2016

**Алексеев К.В., Юдина Д.В., Бlynская Е.В.,
Тишков С.В., Сариков И.С.
Сравнительное исследование эквивалентности
таблеток флударабина и «Флудары» in vitro**

**Alekseev K.V., Yudina D.V., Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Sarikov I.S.
Development and optimization of Fludarabine tablets using
Harrington type desirability function**

В данной статье приведены результаты разработки и оптимизации состава таблеток флударабина методом Харрингтона. Разрабатываемый лекарственный препарат (ЛП) является воспроизведенным препаратом оригинального ЛП «Флудара» (таблетки, 10 мг, Schering AG), используемого для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). В ходе эксперимента были получены модельные смеси и таблетки, исследованы их технологические характеристики, числовые значения которых далее были использованы для выбора наиболее оптимального состава с помощью математической функции желательности Харрингтона

Ключевые слова: флударабина фосфат, метод Харрингтона, оптимизация состава, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)

Алексеев Константин Викторович
Доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой
Московский медицинский университет «РЕАВИЗ»
г. Москва, ул. Краснобогатyrская, 2

Юдина Дарья Валентиновна
Младший научный сотрудник
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова
г. Москва, ул. Балтийская, 8

This article reports the results of Fludarabine tablets development and its multicriteria formulation optimization using Harrington type desirability function. Fludarabine is a generic drug which is indicated for the treatment of adult patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL). In the course of the development studies experimental formulations and tablets were obtained; its technological properties were studied and then statistically evaluated with Harrington type desirability function allowing to choose a product with desired properties

Key words: fludarabine phosphate, Harrington desirability function, formulation optimization, chronic lymphocytic leukemia (CCL)

Alekseev Konstantin Viktorovich
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department
Medical institute «REAVIZ»
Moscow, Krasnobogatyrskaya st., 2

Yudina Dariya Valentinovna
Junior Researcher
Research institute of pharmacology named V.V. Zakusov
Moscow, Baltiyskaya st., 8

Блынская Евгения Викторовна
Кандидат фармацевтических наук,
зав. лабораторией
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова
г. Москва, ул. Балтийская, 8

Blynskaya Evgeniya Viktorovna
Candidate of Pharmaceutical Sciences,
Head of Laboratory
Research institute of pharmacology
named V.V. Zakusov
Moscow, Baltiyskaya st., 8

Тишков Сергей Валерьевич
Младший научный сотрудник
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова
г. Москва, ул. Балтийская, 8

Tishkov Sergey Valeryevich
Junior Researcher
Research institute of pharmacology named V.V.
Zakusov
Moscow, Baltiyskaya st., 8

Сариков Иван Сергеевич
Инженер 1-ой категории
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова
г. Москва, ул. Балтийская, 8

Sarikov Ivan Sergeyevich
1-st category Engineer
Research institute of pharmacology named V.V.
Zakusov
Moscow, Baltiyskaya st., 8

Введение

Согласно основным положениям ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» ожидаемым к 2020 году результатом является увеличение доли ЛП отечественного производства в общем объеме потребления здравоохранения РФ в денежном выражении до 50 процентов [2]. Увеличение доли воспроизведенных ЛП на отечественном рынке сделает лечение более доступным в финансовом плане, поскольку уже имеющийся объем данных позволяет опустить проведение стадий разработки ЛП, связанных с изучением активной фармацевтической субстанции (ФС), а, следовательно, удешевит производство самого ЛП. Кроме того, процедура регистрации воспроизведенных препаратов производится в более короткие сроки по сравнению с оригинальными, что даст пациентам возможность получить лечение своевременно [5]. Таким образом, интенсификация производства воспроизведенных ЛП не только выведет страну на ведущие позиции фармацевтического рынка, но и поспособствует улучшению качества жизни пациентов в кратчайшие сроки.

Согласно данным ВОЗ, на данный момент онкологические заболевания входят в тройку самых распространенных причин смерти в мире. Оригинальный препарат ФЛУДАРА® (таблетки, 10 мг, Schering AG) зарекомендовал себя на мировом рынке как эффективный ЛП, повышающий качество жизни больных хронический лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ). В связи с этим было принято решение о разработке качественного отечественного аналога флударабина.

Флударабина фосфат является фторированным производным видарабина и проявляет активность в отношении атипичных лимфоцитов, вызывая их апоптоз [3]. Кроме того, флударабин включен в перечень ЛП по программе «7 высокотратных нозологий», как препарат, применяемый в лечении злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной тканей.

В связи с упомянутыми причинами было принято решение о разработке воспроизведенного ЛП флударабин (таблетки, 10 мг), обеспечивающего

количественное высвобождение ФС, сопоставимое с оригинальным ЛП «Флудара» (Schering AG, Германия).

Материалы и методы

Субстанция ЛС: флударабина фосфат, субстанция-порошок, производство Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай. Структурная формула представлена на рисунке 1:

Рис. 1. Структурная формула
9-бета-D-арабинофуранозил-2-фтор-9H-пурин-6-аминофосфата

Вспомогательные вещества: TRI-CAFOS 500 (Budenheim, Германия), Fuji-calin (Fuji Chemical, Япония); силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (Prosolv SMCC 90, JRS Pharma); кросповидон (Polyplasdon XL, ISP, США), натрия крахмала гликолят (Explosol, Blanver Farmoquímica Ltda); крахмал модифицированный (Starch 1500, Colorcon, Великобритания), магния стеарат (Magnesia).

Все ВВ разрешены к фармацевтическому применению ведущими мировыми фармакопеями.

Используемое оборудование: прибор для определения сыпучести порошков (вибрирующая воронка), прибор для определения прочности таблетки на раздавливание (Copley TBF 1000, Copley Scientific, Великобритания) прибор для определения распадаемости таблеток (PHARMA TEST PTZ-S, Pharma Test, Hainburg, Германия), ручной гидравлический пресс (ПРГ-1-50, ВНИР, Россия).

Определение сыпучести порошков было проведено согласно методике, представленной в ГФ XIII издания, т.2 (ОФС.1.4.2.0016.15).

Определение прочности таблеток на раздавливание было проведено согласно методике, представленной в ГФ XIII издания, т.2 (ОФС.1.4.2.0011.15).

Определение времени распадаемости таблеток было проведено согласно представленной в ГФ XIII издания, т.2 (ОФС.1.4.2.0013.15).

Статистическая обработка полученных результатов методом обобщенной желательности Харрингтона.

В основе построения обобщенной функции желательности Харрингтона лежит идея преобразования натуральных значений частных откликов в безмерную шкалу желательности или предпочтительности [4]. Значение частного отклика, переведенное в безразмерную шкалу желательности, обозначается через

d_i ($i=1, 2, \dots, n$) и называется частной желательностью. Шкала желательности имеет интервал от нуля до единицы:

$d_i=0$ – абсолютно неприемлемому уровень данного свойства;

$d_i=1$ – самому лучшему значению свойства;

$d_i=0,37$ – граница допустимых значений.

Таблица 1. Стандартные оценки по шкале желательности

Желательность	Оценка по шкале желательности
Отлично	0,80 $d < 1,00$
Хорошо	0,63 $d < 0,80$
Удовлетворительно	0,37 $d < 0,63$
Плохо	0,20 $d < 0,37$
Очень плохо	0,00 $d < 0,20$

Функция желательности отражает зависимость оценок, или показателей желательности (d), от безразмерных показателей (y), в которые переводят размерные (натуральные) показатели качества. Эта зависимость выражается уравнением:

$$d = e^{-e^{-y}}. \quad (1)$$

Обобщенный показатель желательности (D_i) рассчитывается по формулам:

– без учета коэффициентов весомости:

$$D = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n d_i}, \quad (2)$$

– с учетом коэффициентов весомости:

$$D' = \prod_{i=1}^n (d_i)^{m_i}, \quad (3)$$

где m_i – коэффициент весомости, причем $\sum_{i=1}^n m_i = 1$.

Точность комплексной оценки повышается при учете коэффициентов весомости показателей свойств. Перевести значения размерных (натуральных) показателей (x) качества в безразмерные (y) при линейной зависимости между ними можно по формуле:

$$y = a_0 + a_1 x \quad (4)$$

и при нелинейной (в частности квадратичной) связи:

$$y = a_0 + a_1 x + a_2 x^2. \quad (5)$$

Результаты и обсуждение

Был проведен комплекс исследований по изучению микронизированной субстанции флударабина фосфата (Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай). Данные, полученные в ходе исследования физико-химических и технологических свойств представлены в таблице 2.

Значения индексов Карра и Хауснера свидетельствуют о неудовлетворительной сыпучести субстанции и её хорошей прессуемости, в связи с чем было принято решение о выборе технологии прямого прессования для получения таблеток флударабина, 10 мг, требующее минимальных временных и денежных затрат.

Таблица 2. Физико-химические и технологические свойства флударабина фосфата

№	Показатели	Размерность	Результаты
1	Сыпучесть	г/с	2,48±0,57
2	Плотность	г/см ³	1,1853±0,021
3	Пористость	%	78,9±1,98
4	Прессуемость	Н	8,38±0,89
5	Остаточная влажность	%	1,5±0,002
6	Относительная плотность	%	21,0±0,98
7	Насыпная плотность	г/см ³	0,249±0,001
8	Угол естественного откоса	°	60±0,45
9	Индекс Карра	-	24,9
10	Коэффициент Hausner	-	1,33

На основе данных патентного поиска и технологических изысканий провели выбор ВВ, способных улучшить технологические свойства таблеточной смеси, и их количеств.

Выбор **наполнителя** проводили среди ВВ, используемых в технологии прямого прессования. Субстанция флударабина фосфата обладает неудовлетворительной сыпучестью, а поскольку данная характеристика определяет однородность дозирования таблеток, то выбор наполнителя необходимо проводить среди ВВ, способных улучшить сыпучесть и прессуемость таблетлируемой смеси. Одновременно этим двум требованиям удовлетворяют кальция фосфат (Fabrik Budenheim, Германия) *TRI-CAFOS 500* и кальция фосфат Fujicalin (Fuji Chemical, Япония). Были получены составы, различающиеся по виду и соотношению выбранных фосфатов.

В качестве связующего, обеспечивающего сцепление частиц при прессовании и таким образом улучшающего прессуемость таблеточной массы и прочность готовой таблетки, была выбрана силикатированная целлюлоза Prosolv SMCC 90.

В качестве дезинтегранта, уменьшающего время распадаемости таблетки и облегчающего ее диспергирование в среде организма был выбран супердезинтегрант поперечно сшитый поливинилпирролидон Polyplasdone XL.

В качестве лубриканта, препятствующего налипанию таблеточной массы на пуансоны, способствующего легкому извлечению таблетки из матрицы, был выбран магния стеарат.

В таблице 3 приведены модельные составы таблеточных масс.

Проведена оценка технологических характеристик полученных таблеточных смесей и таблеток. Для сравнительного анализа были выбраны три технологические характеристики (отклики): насыпная плотность таблеточной массы (X_1), прочность на раскол (X_2) и распадаемость (X_3) таблетки. Полученные экспериментально числовые значения переводились в сопоставимые величины (частные желательности), которые для удобства оценки были переведены в обобщенный показатель желательности.

Таблица 3. Модельные составы таблеточных масс, мг.

	1	2	3	4	5	6	7
Флударабина фос- фат	10	10	10	10	10	10	10
Tri-Cafos 500	115,5		62,75	41,83	83,67	115,5	10
Fujicalin	-	115,5	62,75	83,67	41,83	10	115,5
Prosolv SMCC 90	20	10	10	10	10	10	10
Starch 1500	3	3	3	3	3	-	-
Кроскармелоза натрия	-	-	-	-	-	3	-
Polyplasdone XL	-	-	-	-	-	-	3
Магния стеарат	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Масса ядра	150	150	150	150	150	150	150

Расчеты производились с помощью программы для статистической обработки данных линейной аппроксимацией методом наименьших квадратов. Данные, полученные в результате расчетов, представлены в таблице 2.

Таблица 4. Выбор оптимального состава методом Харрингтона

№ со- става	X ₁	X ₂ (кН)	X ₃ (мин)	Частная желательность			Обобщенная желатель- ность D
				d1	d2	d3	
1	0,60	7,89	17	0,480251	0,371558	0,371558	0,404737916
2	0,59	9,24	2,45	0,4265	0,490146	0,762802	0,542273847
3	0,58	9,91	0,416667	0,371558	0,545598	0,797809	0,544836482
4	0,62	11,97	0,55	0,580799	0,692683	0,795658	0,684062119
5	0,64	10,97	0,566667	0,66863	0,626106	0,795387	0,693113282
6	0,61	9,91	0,266667	0,531909	0,545598	0,800205	0,614663016
7	0,68	14,06	0,166667	0,801789	0,801789	0,801789	0,801788856

Поскольку наиболее предпочтительным значением обобщенного показателя желательности является значение 1, очевидно, что самое близкое значение этого показателя имеет состав №7.

Для таблеток полученного состава был проведен тест «Растворение», на основе данных которого были рассчитаны факторы сходимости f_1 (78,10) и различия f_2 . (2,35) Полученные числовые значения свидетельствуют об эквивалентности таблеток флударабина и оригинального препарата «Флудары» (Schering AG, Германия) [6].

Выводы

Проведено исследование, направленное на разработку воспроизведенного ЛП флударабина в виде таблеток, обладающих противоопухолевым действием. Выбрано несколько технологических характеристик модельных смесей и таблеток, на основе числовых значений которых был проведен статистический анализ методом Харрингтона, в результате чего выбран конечный состав таблеток флударабина, содержащий 10 мг флударабина фосфата, 115,5 мг Fujicalin и 10 мг Tri-Cafos 500, 10 мг силикатированной микрокристаллической целлюлозы Prosolv SMCC 90, 3 мг кросповидона Polyplasdone XL и 1,5 мг магния стеарата. Сравнительный анализ воспроизведенного ЛП флударабина и оригинального ЛП «Флудара» (Schering AG, Германия), проведенный на основе рассчитанных факторов различия f_1 сходимости f_2 , позволил сделать вывод об эквивалентности этих ЛП [6].

Список используемых источников:

1. Государственная Фармакопея XIII издания, выпуск 2, 2013г.
2. Минпромторг России. Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы.
URL: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf
3. Никитин Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.21. Москва, 2014. 203 с.
4. Обобщенная функция желательности Харрингтона для сравнительного анализа технических средств. А.В. Пичкалев. УДК 658.012.01
5. Раменская Г.В., Шохин И.Е. Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2009. №6, Т. 43. С. 30-34.
6. Алексеев К.В., Юдина Д.В., Блынская Е.В., Тишков С.В., Сариков И.С. Сравнительное исследование эквивалентности таблеток флударабина и ФЛУДАРА® in vitro // Научный альманах. 2016. №9-2(23). С. 115-119.

© 2016, Алексеев К.В., Юдина Д.В., Блынская Е.В.,
Тишков С.В., Сариков И.С.

Сравнительное исследование эквивалентности
таблеток флударабина и «Флудары» in vitro

© 2016, Alekseev K.V., Yudina D.V., Blynskaya E.V.,
Tishkov S.V., Sarikov I.S.

Development and optimization of Fludarabine tablets
using Harrington type desirability function